

# **STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND PRODUCTION THEREOF**

Publication number: JP62277322 (A)

Publication date: 1987-12-02

Inventor(s): MAKINO TADASHI, TABATA TETSURO, HIRAI SHINICHIRO -

Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +

Classification:

- international: A61K31/44; A61K47/00; A61K47/02; A61P1/04; A61K31/44; A61K47/00; A61K47/02; A61P1/00; (IPC1-7) A61K31/44; A61K47/00

- European:

Application number: JP19870029997 19870212

Priority number(s): JP19860029567 19860213

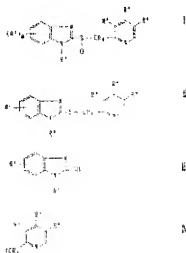
Also published as:

JP3038247 (B)

JP1893359 (C)

## **Abstract of JP 62277322 (A)**

**PURPOSE:**To obtain the titled composition by blending a benzimidazole based compound with a specific basic inorganic salt. **CONSTITUTION:**A stabilized pharmaceutical composition obtained by blending 1pts wt. compound expressed by formula I (R<1> is H, alkyl, halogen, cyano, etc.; R<2> is H, alkyl, acyl, carboalkoxy, etc.; R<3> and R<5> are H, alkyl, alkoxy, etc.; R<4> is H, alkyl, alkoxy which may be fluorinated, etc.; m is 0-4) or a derivative thereof with 0.3-20pts wt. basic inorganic salt of magnesium and/or calcium. This composition is a remedy for peptic ulcer having inhibition of gastric acid secretion as main action. The compound expressed by formula I can be obtained by a method for subjecting a compound expressed by formula II prepared by reacting a compound expressed by formula III with a compound expressed by formula IV (X is halogen) to oxidative reaction, etc.. The dose thereof is 0.01-30mg/kg/day, preferably 0.1-3mg/kg/day expressed in terms of the compound expressed by formula I.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/44  
47/00

識別記号

ACL  
3 0 2

庁内整理番号

7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

⑭ 発明の名称 安定化された医薬組成物およびその製造法

⑮ 特 願 昭62-29997

⑯ 出 願 昭62(1987)2月12日

優先権主張 ⑰ 昭61(1986)2月13日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭61-29567

⑳ 昭61(1986)2月21日 ㉑ 日本(JP) ㉒ 特願 昭61-38059

⑳ 発 明 者 植 野 正 茨木市三島丘2丁目12番39号の1

㉑ 発 明 者 田 畑 哲 朗 吹田市山田西3丁目52番C-407号

㉒ 発 明 者 平 井 真 一 郎 京都市下东区油小路通正団下五本町21番地

㉓ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

㉔ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

# 明 細 書

## 1. 発明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物。

(2) 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

### 産業上の利用分野

本発明は、抗潰瘍剤として有用な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体(以下、ベンツイミダゾール系化合物と略称することある。)にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合し

てなる安定化された医薬組成物およびその製造法に関する。

### 従来の技術

ベンツイミダゾール系化合物は、最近、胃酸分泌抑制剤として臨床的に研究されている。本化合物の薬理効果は(H<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)-ATPase阻害作用に基づく胃酸分泌の抑制を主作用とする消化性潰瘍の治療剤であり、シメチジン、ラニチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤にくらべ作用は強力で長時間持続し、また、胃酸分泌抑制作用も併有しているため次世代の強力な消化性潰瘍治療剤として注目をあびている。

抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、たとえば特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特願昭57-53409号公報、特開昭58-13581号公報、特開昭58-192830号公報、特開昭59-181277号公報などに記載された化合物が知られている。

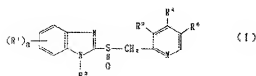
しかしながら、これらの化合物の安定性は悪く、固体状態で温度、湿度、光に対して不安定で、

また、水溶液又は懸濁液では、pHが低いほど不安定である。一方、製剤すなわち、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤での安定性は化合物単独以上に製剤処方中の他成分との相互作用が強い。そのため、不安定になり、製造時および経時的に含量低下、着色変化が著しい。安定性に悪影響を及ぼす製剤成分としては、たとえば蘇鉄結晶セルロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリエチレングリコール5000、プルロニックF68(ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体)等が挙げられる。更にこれらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、たとえばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、サクシネート、オイドラキッド(メタアクリル酸・アクリル酸共重合体)等の潤滑性基剤との配合性も悪く、含量低下および着色変化を生じる。しかしながら経口用製剤を製造する場合には、これらの成分の一種あ

うもの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物および

(2)抗腫瘍作用を有する2-[(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ペンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法である。

本発明で用いられる抗腫瘍作用を有するペンツイミダゾール系化合物としては、前記の各公開公報等に記載された化合物であって、次の一般式(1)で示される。



[式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリ

あるいは二重以上の配合が必須であるにもかかわらず前記した如く安定性に悪影響を及ぼすため、製剤化に困難をきたしていた。

これらの不安定性を解消するために、従来は、ペンツイミダゾール系化合物をリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、チタニウムなどの塩にしたものを用いた。(特開昭59-167587号公報)

#### 発明が解決しようとする課題

しかし、前記の方法によると、ペンツイミダゾール系化合物を安定化するために、あらかじめ前記した塩にするという工程が必要であった。

#### 問題を解決するための手段

本発明者らは、このような事情に鑑み、ペンツイミダゾール系化合物含有製剤の安定化について検討した結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1)抗腫瘍作用を有する2-[(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ペンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシ

フルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを、R<sup>4</sup>は水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチル、アルキルスルホニルを、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素、アルキル、アルコキシまたはアルコシアルコキシを、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、フッ素化されていてもよいアルコキシまたはアルコシアルコキシを、nは0ないし4の整数をそれぞれ示す。)

一般式(1)の化合物は前記公開公報に記載された方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

一般式(1)における公知化合物の置換基について以下に簡単に説明する。

上記式中、R<sup>1</sup>で示されるアルキルとしては、炭素数1ないし7のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、

カルボアルコキシアルキルのアルコキシとしては炭素数1ないし4の、アルキルとしては炭素数1ないし4のものが、カルバモイルアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし5のものが、ヒドロキシアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし7のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、アシロキシのアシルとしては炭素数1ないし4のものが、アリールとしてはフェニルが、アリーロキシのアリールとしてはフェニルが、アルキルチオのアルキルとしては炭素数1ないし6のものが、アルキルスルフィニルのアルキルとしては炭素数1ないし6のものがあげられる。

また、R<sup>2</sup>で示されるアルキルとしては炭素数1ないし5のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルカルバモイルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、ジアルキルカルバモイルのアルキルとしてはそのアルキルがそれぞれ炭素数1ないし4

のものが、アルキルカルボニルメチルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシカルボニルメチルのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルスルホニルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>で示されるアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし8のものが、アルコキシアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

またR<sup>4</sup>で示されるフッ素化されていてもよいアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし8のものがあげられる。

上記式(1)で表わされる化合物のうち、①R<sup>1</sup>が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が同一または異なる水素またはメチルで、R<sup>4</sup>がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシでかつaが1である化合物、②R<sup>1</sup>が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>が水素ま

たはメチルで、R<sup>4</sup>が炭素数3ないし8のアルコキシで、R<sup>5</sup>が水素でかつaが1である化合物および③R<sup>1</sup>が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>が炭素数1ないし8のアルコキシで、R<sup>4</sup>が炭素数1ないし8のフッ素化されていてもよいアルコキシで、R<sup>5</sup>が水素でかつaが1である化合物は新規の化合物である。

上記新規化合物である置換基について詳しく説明する。

R<sup>2</sup>で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が好ましく、例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクテロキシ等が挙げられ、なかでも炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が好ましい。

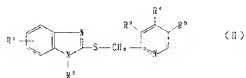
R<sup>3</sup>で示されるフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基における低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が挙げられ、

その好ましい例としては上記のR<sup>2</sup>と同様のアルコキシ基が挙げられる。またフッ素化されている低級アルコキシ基としては、例として2,2-トリフロロエトキシ、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ、1-(トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエトキシ、2,2,3,3,3-テトラフロロプロポキシ、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブトキシ、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンチオキシなどが挙げられるが、炭素数2ないし4のフッ素化されている低級アルコキシ基が好ましい。

R<sup>4</sup>の位置としては、4位および5位が挙げられ、そのうち5位が好ましい。

次に上記の新規化合物[以下式(1')を称する]の製造法について述べる。

該化合物は一般式



(1')

【式中、 $R^1 \sim R^3$ は前記と同意義を有する。】で表わされる化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸あるいは、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、あるいは水等があげられ、単独または混合して用いることができる。該酸化剤の使用量は、化合物(II)に対してはほぼ当量ないしやや過剰量が好適である。すなわち、約1ないし3当量、さらに好ましくは約1ないし1.5当量である。反応温度は氷浴下から用いた溶媒の沸点付近まで、通常、氷浴下から室温下で、さらに好ましくは約0℃ないし10℃で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。



(IV)

【式中、 $R^2 \sim R^4$ は前記と同意義を有し、Xはハロゲン原子を示す。】で表わされる原料化合物とを反応させることにより製造できる。

Xで示されるハロゲン原子としては、たとえば塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

本反応は、塩基の存在下に行なうと呼称される。該塩基としては、たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコラートや、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミンのような有機アミン類等が挙げられる。また反応に用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのようなアルコール類やジメチルホルムアミド等があげられる。上記反応に

ある。

上記の反応により生成した新規目的化合物(I')は、再結晶、クロマトグラフィー等の慣用の手段により単離、精製することができる。

該化合物は、通常用いられる手段により薬理学的に許容され得る塩にしてもよい。該塩としては、たとえば塩酸塩、臭素酸塩、次亜硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。

また化合物(II)は、一般式



(II)

【式中、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義を有する。】で表わされる原料化合物と一般式

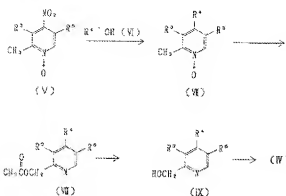
用いられる塩基の量は、通常当量よりやや過剰量であるが、大過剰の塩基を用いてもよい。すなわち、約2ないし10当量、さらに好ましくは約2ないし4当量である。上記反応温度は、通常約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、さらに好ましくは約20℃ないし80℃である。反応時間は、約0.2ないし24時間、さらに好ましくは約0.5ないし2時間である。

次に原料化合物(IV)の製造法について説明する。

化合物(IV)のうち、 $R^2$ および $R^4$ が同一または異って水素またはメチルで、 $R^3$ がワッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシまたは炭素数3ないし8のアルコキシである化合物は次のようにして製造できる。

(以下 余白)

## 例法 1)



一般式(V)で示されるニトロ化合物[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は前記と同じ義を表わす]に塩基の存在下、アルコール誘導体 $\text{R}'\text{OH}$ (VI)[式中、 $\text{R}'$ はフッ素化された炭素数2ないし5のアルキルまたは炭素数3ないし8のアルキルを示す。]を反応させることにより、一般式(VII) [式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}'$ は前記と同じ義を表わす]のアルコキシ誘導体を得ることができる。反応に用いられる塩基としては、

トリエタノール、ジオキセン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の他にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。反応温度は氷冷下ないし溶媒の沸点付近までの適宜の温度で選ばれる。反応時間は、約1ないし48時間である。

このようにして得られる化合物(VII)を無水酢酸単塩もしくは、硫酸、過塩素酸等の硫酸の存在下に加熱(約80ないし125℃)することにより一般式(VIII)で示される2-アセトキシメチルピリジン誘導体[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}'$ は前記と同じ義を表わす。]が得られる。反応時間は、通常約0.1ないし10時間である。

ついで、化合物(VIII)をアルカリ加水分解することにより一般式(IX)で示される2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体を製造することができる。該アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たと

えばエタノール、メタノール、水などのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水素化アルカリ金属、1-ブチルカリウム、プロポキシナトリウムのようなアルコラートや炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸あるいは炭酸水素塩、メタノール、エタノール、メタノールのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水素化アルカリ等が挙げられる。反応に用いられるアルコール誘導体としては、たとえば、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール、2,2,3,3,3-ペントラフロロプロパノール、1-トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブタノール、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンタノール等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、 $\text{R}'$ のR'のもののほか、た

えばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60℃、反応時間は約0.1ないし2時間である。

さらに化合物(IX)を塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化することにより一般式(IV)で示される2-ハロゲンメチルピリジン誘導体[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}'$ は前記と同じ義を表わし、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表わす。]を製造することができる。用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロロメタン、トリクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。

製造した化合物(IV)は、用いたハロゲン化剤のハロゲン化水素酸塩であるが、これは通常直ちに化合物(II)との反応に用いるのが好ましい。

また化合物(IV)のうち、 $\text{R}'$ が炭素数1ないし8の低級アルコキシ、 $\text{R}^2$ がフッ素化されていてよいアルコキシ、 $\text{R}^3$ が水素である化合物は次のようにして製造することができる。



あげられ、単独または混合して用いることが出来る。該触媒剤の使用量は、化合物(XⅢ)に対してはほぼ当量ないし過剰量が好適である。好ましくは約1ないし10当量である。反応温度は氷冷下から用いた溶媒の沸点付近までの適宜の温度で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。

化合物(XⅣ)より化合物(XⅤ)の製造は、化合物(XⅣ)を無水酢酸単独もしくは、醋酸、過酸素酸等の硫酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより行なわれる。反応時間は通常0.1ないし10時間である。

化合物(XⅤ)をアルカリ加水分解することにより化合物(XⅥ)が製造出来るが、用いられるアルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし50℃、反応時間は約

用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度、反応時間は氷冷下～沸点付近、および数分間～数時間の適宜な条件が選ばれる。

前記の新規なペンツイミダゾール系化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いため、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イタ、ネコ、ヒトなど)の消化器疾患の治療に用いることができる。

次に本発明で用いられるマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩について説明する。

該マグネシウムの塩基性無機塩としては、たとえば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト  $[Mg_3Al_2(OH)_4 \cdot 4CO_2 \cdot 4H_2O]$ 、水酸化アルミナ・マグネシウム  $[2 \cdot 3MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$  などが、また該カルシウムの塩基性無機塩としては、たと

0.1ないし2時間である。

化合物(XⅦ)より化合物(XⅧ)を製造するには塩化チオニルのような塩素化剤や、メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリドや、ジフェニルファスフォルクロリドのような有機スルホン酸あるいは有機リン酸の塩化物を用いることにより行われる。塩化チオニルのような塩素化剤の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩素化剤の当量～大過剰量が用いられる。また用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。有機スルホン酸あるいは有機リン酸の塩化物の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩化物の当量～小過剰量が用いられ、通常塩基の存在下に反応が行われる。用いられる塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミンのような有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基があげられ、使用量は当量～小過剰量である。

例えば炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、これらのマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩はその1当量当量あるいは懸濁液のpHが塩基性(pH7以上)を示すものであればよい。

該マグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩の配合は1個あるいは2種以上の組み合わせでもよく、その配合量はその種類により変動するが、ペンツイミダゾール系化合物1重量部に対して約0.3ないし2.0重量部、好ましくは約0.5ないし1.5重量部である。

本発明組成物には、さらに添加剤を配合してもよく、例えば賦形剤(例えば、乳糖、コーンスターチ、軽質無水ケイ酸、微結晶セルロース、白炭など)、結合剤(例えばα化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど)。



界面活性剤(例えば Tween 80 (花王アトラス社製)、ブルロニクド 68 (旭電化工業社製、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体など)、抗酸剤(例えば リンステイン、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウムなど)、滑沢剤(例えば ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)などが添加剤として用いられる。

本発明組成物は、上記のペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および上記の添加剤を均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえばあらかじめペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウム塩基性無機塩を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ペンツイミダゾール系化合物に添加剤を混和したものにマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を混和してもよく、最終的にペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が均一に接触する方法であればよい。

ゾール系化合物と賦形剤、崩壊剤にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を加え、混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤等を加えて打錠して錠剤とする。また顆粒剤においても錠剤とほぼ同様の方法で押し出し造粒を行なうが、あるいはノンパレル(白糖 75 部(W/V)およびコーン・スターチ 25 部(W/V)を含む)に、水または、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤溶液(濃度: 約 0.5 ~ 7.0 部(W/V))を噴霧しながら、ペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および添加剤(例、白糖、コーンスターチ、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等)を含有してなる粉状散布物をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は、単に混合して充填すればよい。このようにして得られた製剤は、長期貯蔵保存しても、外観変化は少なく含量の低下もほとんどない。

該混合物を自体公知の手段に従い、たとえば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの経口投与に適した剤形に製剤化することができる。

錠剤、顆粒剤、細粒剤に関しては、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、Tween 80、ブルロニクド 68、セルコースアセテートフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、西ドイツ、メタクリル酸・アクリル酸共重合体)および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、カプセル剤については、通常の方法(例えば第 10 改正、日本薬局方の製剤総則に記載されている方法)により製造できる。すなわち、錠剤の場合は、ペンツイミダ

ゾール系化合物と賦形剤、崩壊剤にマグネシウム

優れた安定性を示す。  
このようにして得られる本発明の医薬組成物は優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防禦作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いため、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イタ、ココ、ブタ、ヒトなど)の消化器粘膜の治療に用いることができる。

本発明の医薬組成物を哺乳動物の消化器粘膜の治療に用いる場合には前記の如く薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、カプセル剤、錠剤、顆粒剤などの剤型にして経口的に投与することができる。その投与量は、ペンツイミダゾール系化合物として約 0.01 mg ~ 3.0 mg/kg/日、好ましくは約 0.1 mg ~ 3 mg/kg/日である。

#### 実施例

以下に参考例、実施例および変換例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは、本発明を限定するものではない。

参考例 1

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン-1-  
オキシド(2.0g)、メチルエチルケトン(30ml)、  
2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール  
(30.5ml)、無水炭酸カリウム(3.29g)、ヘ  
キサメチルリン酸トリアミド(2.07g)の混合  
物を70~80℃で4~5日間加熱攪拌したのち、  
不溶物をろ出し、濃縮した。残留物に水を加え、  
酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸マグネシウム  
で乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル  
(50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノ  
ール(10:1)で溶出し、酢酸エチルエステル-  
ヘキサンより再結晶すると、2,3-ジメチル-  
4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)  
ピリジン-1-オキシドの無色針状品2.4gが  
得られた。融点148~149℃

上記と同様の方法により、原料化合物(V)より  
化合物(Ⅷ)を製造した。

N-水酸化ナトリウムの水(20ml)溶液を加え、  
室温で2時間かきまぜた。濃硫酸を加え、酢酸  
エチルエステルで抽出した。硫酸マグネシウムで  
乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲル(50g)のカ  
ラムにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)  
で溶出し、イソプロピルエーテルより再結晶する  
と、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,  
2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジ  
ンの無色油状物5.8gが得られた。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ:2.07(3H,s),4.28  
(1H,brs),4.45(2H,t,j=12Hz),4.67(2H,s),  
5.69(1H,g,j=5Hz),8.34(1H,d,j=5Hz)

上記と同様の方法により、化合物(Ⅷ)より化合  
物(Ⅸ)を製造した。

化合物(IX)			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(℃)
CH <sub>3</sub>	H	OCN <sub>2</sub> CP <sub>3</sub>	53.5~54.9
注1) H	H	OCN <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注2) CH <sub>3</sub>	H	OCN <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状

注1) NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ:1.0(3H,t,j

化合物(Ⅷ)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点(℃)
CH <sub>3</sub>	H	OCN <sub>2</sub> CP <sub>3</sub>	131.0~131.5
注1)	H	OCN <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注2)	CH <sub>3</sub>	H	油状

注1) NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.01(3H, t, j=7Hz), 1.81(2H, m), 2.50(3H, s), 3.53(2H, t, j=7Hz), 5.50-6.80(2H, m), 8.10(1H, d, j=7Hz)

注2) NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.07(3H, t, j=7.5Hz), 1.05-2.02(2H, m), 2.21(3H, s), 2.52(3H, s), 3.95(2H, t, j=6Hz), 5.68(1H, d, j=6Hz), 8.15(1H, d, j=6Hz)

#### 参考例2

2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペン  
タフロロプロポキシ)ピリジン-1-オキシド  
(2.5g)、無水酢酸(8ml)の溶液に濃硫酸(2滴)  
を加え、110℃で2時間かきまぜたのち、濃縮  
した。残留物をメタノール(30ml)に溶かし、2

~7.5Hz),1.79(2H,m),3.92(2H,t,j=6Hz),  
4.51-4.90(1H,br),4.58(2H,s),  
5.68(1H,dd,j=2and 8Hz),5.90(4H,  
d,j=2Hz),8.28(1H,d,j=6Hz)

注2) NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ:1.02(3H,t,  
j=7.5Hz),1.82(2H,m),2.32(3H,s),3.95  
(2H,t,j=6Hz),4.62(2H,s),5.20(1H,  
brd,s),5.68(1H,d,j=6Hz),8.25(1H,d,  
j=6Hz)

#### 参考例3

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,  
2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジン  
(350mg)のクロロホルム溶液(10ml)に塩化チ  
オニル(0.2ml)を加え、30分間加熱還流した  
のち濃縮し、残留物をメタノール(5ml)にとかし、  
2-メルカプトベンゾイミダゾール(200mg)、  
2.8%ナトリウムメトキシド溶液(1ml)、メタノ  
ール(5ml)に加え、30分間加熱還流した。メタ  
ノールを留去し、水を加えて酢酸エチルエステ  
ルで抽出し、稀水酸化ナトリウム溶液で洗滌後、蒸

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去後シリカゲル(20g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(2:1)で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルチオ〕ペンツイミダゾール・1/2水和物の無色板状晶370mgが得られた。融点145~146℃。

以下、上記と同様にして化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)とを反応させ、化合物(Ⅴ)を製造した。

化合物(Ⅲ)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	融点(℃)
H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	149~150
H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	84~86

(注) H H CH<sub>3</sub> H OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 油状

(注) XMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, t,

J=7.5Hz), 1.54-1.92 (2H, m), 2.15 (3H, s),

3.86 (2H, t, J=6Hz), 4.43 (2H, s), 6.55

(1H, d, J=6Hz), 7.99 (2H, m), 7.50 (2H,

m), 8.21 (1H, d, J=8Hz)

化合物(Ⅰ)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	融点(℃)
①	H	H	CH <sub>3</sub>	H OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> 178~182(decomp.)
②	H	H	H	H OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 123~125(decomp.)
③	H	H	CH <sub>3</sub>	H OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> 81~83

## 実施例1

下記の組成のうち化合物①、水酸化マグネシウム、L-システイン、コーンスターチおよび乳糖を混合し、さらに1/2量の微結晶セルロース、経質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加えよく混合したのち乾式造粒機(ローラーコンパクター、フロイント社製、日本)で圧縮成型した。このものを乳鉢で粉砕し、丸篩(16メッシュ)を通過させたのち既量の微結晶セルロース、経質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、ロータリー式打粒機(菊水製作所製)で1錠当たり250mgの錠剤を製造した。

1錠中の組成

化合物①	30 mg
水酸化マグネシウム	36 mg

## 参考例4

2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルチオ〕ペンツイミダゾール(2.2g)のクロロホルム(20ml)溶液に氷冷下、α-クロロ過安息香酸(1.3g)のクロロホルム(15ml)溶液を30分かけて滴下したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗滌した。炭酸マグネシウムで乾燥後蒸留し、シリカゲル(50g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトン-エタノールエーテルより再結晶すると、2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルスルフィニル〕ペンツイミダゾール(以下、化合物④)と称することもある。)の黄褐色プリズム晶1.78gが得られた。融点161~163℃(分解)

以下同様の方法で化合物(Ⅲ)より化合物(Ⅰ)(以下、それぞれ化合物⑤、化合物⑥、化合物⑦と称することもある)を製造した。

⑧	34
L-システイン	20 mg
コーンスターチ	20 mg
乳糖	65.2 mg
微結晶セルロース	60 mg
経質無水ケイ酸	1.8 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
計	250.0 mg

## 実施例2

実施例1の方法において、化合物④の代りにオメブラゾール(注)を用いて錠剤を製造した。

(注) 5-メトキシ-2-〔(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル〕ペンツイミダゾール

## 実施例3

下記の組成のうち化合物⑧、沈降炭酸カルシウム、コーンスターチ、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを混合し、それに水を加え混合をおこなったのち40℃、16時間真空乾燥し、乳糖で粉砕し、16メッシュの篩を通し粗粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロー

リー式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり200mgの錠剤を製造した。

1錠中の組成

化合物 ⑩	39 mg
沈降炭酸カルシウム	50 mg
コーンスターチ	40 mg
乳糖	73.4 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
水	(9.35 ml)
計	200.0 mg

実施例 4

実施例 3 の方法において、化合物 ⑩ の代りに

チモブラゾール<sup>(庄)</sup>を用いて錠剤を製造した。

(庄)〔2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ペンツ  
イミダゾール

実施例 5

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて糊合し、押出し造粒機(菊水製作所製、スクリーン径1.0mm)で造粒し、ただちにマルメライザ

ング剤を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で結晶温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし球形顆粒を得た。このものを200mgをカプセル充填機(パークデービス社製、米国)で1号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

腸溶性コーティング液組成

オイドラギットレー 300	130mg(固型成分41.4mg)
タルク	4.1 mg
ポリエチレングリコール6000	12.4 mg
ツィーン 80	2.1 mg
水	276 μl

腸溶性顆粒の組成

実施例 5 の顆粒	200 mg
腸溶性皮膜	60 mg
計	260 mg
カプセル剤の組成	
腸溶性顆粒	260 mg
1号硬カプセル	76 mg
計	336 mg

実施例 6

ー(富士パウダル社製、1000rpm)で環型顆粒としたのち40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12〜42メッシュの顆粒を得た。

顆粒200mg中の組成

化合物 ⑩	30 mg
重質炭酸マグネシウム	20 mg
コーンスターチ	30 mg
微結晶セルロース	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg
ブルロニックF 68	4 mg
乳糖	25 mg
水	(5.1 ml)
計	200 mg

実施例 6

実施例 5 の方法において、化合物 ⑩ の代わりに化合物 ⑪ を用いて顆粒を製造した。

実施例 7

実施例 3 で得た顆粒に下記組成の腸溶性コーティ

ング組成のうち化合物 ⑩、炭酸マグネシウム、白糖、コーンスターチおよび結晶セルロースをよく混合し、散布剤とした。灌心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業株式会社製、CF-360)にノンパレールを入れ、ヒドロキシプロピルセルロース溶液(4% (W/V))を噴霧しながら上記の散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。該球形顆粒を40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12〜32メッシュの顆粒を得た。

顆粒 190 mg中の組成

ノンパレール	7.5 mg
化合物 ⑩	1.5 mg
炭酸マグネシウム	1.5 mg
白糖	2.9 mg
コーンスターチ	2.7 mg
結晶セルロース	2.7 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.7 mg
水	(0.05 ml)
計	190 mg

実施例 9

実施例8で得た顆粒に、下記組成の腸溶性コーティング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で結露温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。該顆粒240mgをカプセル充填機(パークデービス社製)で2号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

腸溶性コーティング液組成

オイドラギット L-30D	104.7mg
(固型成分)	31.4mg
グルク	9.6mg
ポリエチレングリコール6000	3.2mg
ツイン 80	1.6mg
酸化チタン	4.2mg
水	(220μl)

腸溶性顆粒の組成

実施例8の顆粒	190mg
腸溶性皮膜	50mg
計	240mg

カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	240mg
2号硬カプセル	65mg
計	305mg

実験例1

実施例5の方法に準じ顆粒を製造し50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。ただし重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたもの、あるいは下記添付物に変えたものも同様に製造し経日変化させた。

(以下余白)

第1表

	添加物質	50℃, 75%RH, 1週間 外観変化
本	重質炭酸マグネシウム	-
	酸化マグネシウム	-
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	-
発	合成ヒドロタルサイト	-
	水酸化アルミニウム・マグネシウム	-
	ケイ酸マグネシウム	-
明	沈降炭酸カルシウム	-
	水酸化マグネシウム	-
計	炭酸ナトリウム	+ (黄色変化)
	炭酸カリウム	+ ( " )
	炭酸水素ナトリウム	+ ( " )
	塩化マグネシウム	++ (紫色変化)
	硫酸マグネシウム	++ ( " )
	塩化カルシウム	++ ( " )
	ケイ酸アルミニウム	+ ( " )
添	添加物(乳糖)	++ ( " )

- : 外観変化なし  
+ : " あり  
++ : " はげしい

以上の結果、本発明の添加物を加えたものについては外観変化はほとんど認められなかった。

実験例2

実施例5の方法に準じ、化合物③を化合物④、化合物⑤、化合物⑥オメプラゾール、デモプラゾールに変えた顆粒を製造し、50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。また対照として重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたものも製造し同様に経日変化させた。

(以下余白)

化合物	添加物質	50℃, 75% RH, 1週間, 外観変化
化合物 ①	本発明 重質炭酸マグネシウム	-
	対照 乳糖	++
オメガラズール	本発明 重質炭酸マグネシウム	-
	対照 乳糖	++
チモラズール	本発明 重質炭酸マグネシウム	-
	対照 乳糖	++
化合物 ②	本発明 重質炭酸マグネシウム	-
	対照 乳糖	++
化合物 ③	本発明 重質炭酸マグネシウム	-
	対照 乳糖	++

- : 外観変化なし

++ : げいしい

以上の結果、化合物①、オメガラズール、チモラズール、化合物②、化合物③のいずれも本発明組成物は安定であった。

## 実験例3

実施例3および5において塩基性のMg無機塩あるいはCa無機塩を種々変えたものまたは対照として乳糖に変えたもの、さらには実施例<sup>7</sup>の各製剤を製造し50℃, 75% RH, 1週間および40℃, 6ヶ月保存後の外観変化および含量(保存率)を測定した。

(以下 余白)

第2表

	添加物質	Initial	50℃, 75% RH, 1週間	45℃, 5ヶ月
実施例3の塩基性製剤	本発明 重質炭酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 98.0
	対照 炭酸カルシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 97.4
	対照 クエイ酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 94.5
	対照 塩添加(乳糖)	外観 含量	淡紫色 100%	濃紫色 73.5
実施例5の塩基性製剤	本発明 重質炭酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 98.2
	対照 炭酸カルシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 97.2
	対照 酸化マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 99.1
	対照 塩添加(乳糖)	外観 含量	淡紫色 100%	濃紫色 84.2
実施例7の塩基性製剤	本発明 重質炭酸マグネシウム	外観 含量	白色 100%	変化なし 98.4
	対照 乳糖	外観 含量	淡紫色 100%	濃紫色 82.4

以上の結果、本発明組成物は外観変化もなく、

含量も安定であることが明らかとなった。

発明の効果

本発明において、ベンゾイミダズール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することにより物理的に安定な医薬組成物を得ることができる。

代理人 井野士 晋 田

